

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 7 月 28 日 (28.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/067913 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/23, 31/231, A61P 3/04, 3/06, 43/00, A23L 1/30, C12N 9/99

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019360

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 24 日 (24.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-008643 2004 年 1 月 16 日 (16.01.2004) JP

特願 2004-341343

2004 年 11 月 26 日 (26.11.2004) JP

特願 2004-345099

2004 年 11 月 30 日 (30.11.2004) JP

特願 2004-366955

2004 年 12 月 20 日 (20.12.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 不二製油株式会社 (FUJI OIL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 有島 俊治 (ARISHIMA, Toshiharu) [JP/JP]; 〒3002436 茨城県筑波郡谷和原村絹の台 4 丁目 3 番地 不二製油株式会

社 つくば研究開発センター内 Ibaraki (JP). 橘 伸彦 (TACHIBANA, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒5988540 大阪府泉佐野市住吉町 1 番地 不二製油株式会社 阪南事業所内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: LIPASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: リパーゼ阻害剤

(57) Abstract: It is intended to provide a fat-soluble lipase inhibitor which can contribute to the prevention or treatment of obesity or diseases caused by obesity due to excessive fat intake and mildly inhibit hydrolysis by lipase when added to fats and oils of any types. Namely, a lipase inhibitor containing, as the active ingredient, at least one substance which is a fat-soluble substance selected from among SLS type triacylglycerols (i.e., symmetric triacylglycerols composed of S which represents a short-chain fatty acid having from 2 to 6 carbon atoms and L which represents a long-chain fatty acid having from 16 to 22 carbon atoms), LUU type and UUL type triacylglycerols (i.e., asymmetric triacylglycerols composed of L which represents a long-chain fatty acid having from 16 to 22 carbon atoms and U which represents an unsaturated fatty acid having from 16 to 22 carbon atoms) and glyceryl ether lipids wherein a long-chain alkyl chain or an alkenyl chain is attached to the 1- or 3-position of glycerol via an ether bond.

(57) 要約: 本発明の目的は、脂肪の過剰摂取による肥満や肥満が原因で発生する疾病の予防や治療に寄与し得て、且つあらゆる油脂に添加してリパーゼによる加水分解をマイルドに阻害し得る油性のリパーゼ阻害剤を提供することにある。本発明は、油性の物質であって、SLS 型トリアシルグリセロール (S は炭素数 2 ~ 6 の短鎖脂肪酸、L は炭素数 16 ~ 22 の長鎖脂肪酸より構成される対称型トリアシルグリセロール)、LUU 型及び UUL 型トリアシルグリセロール (L は炭素数 16 ~ 22 の長鎖飽和脂肪酸、U は炭素数 16 ~ 22 の不飽和脂肪酸より構成される非対称型トリアシルグリセロール) 又は、グリセリンの 1 位、あるいは 3 位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質から 1 種以上選択される物質を有効成分とするリパーゼ阻害剤である。

WO 2005/067913 A1

明 細 書

リパーゼ阻害剤

技術分野

- [0001] 本発明は、リパーゼ阻害剤及びそれを含有する食品に関する。さらに詳しくは、生体内での脂質の消化吸收をにない、肥満症、高脂血症の鍵となる膵臓リパーゼを有効に阻害してこれらの疾病の抑制や予防に寄与し得る安全性の高い油溶性のリパーゼ阻害剤に関する。

背景技術

- [0002] 近年、食事からの脂肪摂取の過剰による肥満と糖尿病・高脂血症・循環器疾患といった生活習慣病の関係が取り上げられ、問題とされている。これを改善する方法として、1. 食品中の油脂含量の低下、2. 油脂そのものの低カロリー化、3. 油脂代替物での置換、4. 代謝の促進、5. リパーゼ阻害剤などが提案されている。

食品中の油脂含量を低下させることは低カロリー化には最短の方法ではあるが、食品の食感・風味・物性を損なうため限界がある。また油脂そのものを低カロリー化する観点から構造脂質の検討も広くなされてきたが、これは構造脂質そのものを大量に摂取することで低カロリー化を図ることが前提であり、構造そのものが特定されてしまうためその物性も画一化されてしまい、実際の食品に利用する段階において食感・風味・物性等において汎用性がない。油脂代替物の検討も蔗糖ポリエステルや微粒化蛋白質等で検討が行われてきたが、風味や機能の面で油脂を代替できるレベルにまでは至っていない。さらに摂取した油脂が体内で蓄積するのを防ぐ目的で脂質代謝、特に燃焼を促進させる物質の研究も行われているが、明確な効果が出ているとは言い難く、生体に対する負荷もあると考えられる。

一方、リパーゼ阻害剤については、摂取した脂質の十二指腸での膵臓リパーゼによる分解を一部阻害して消化吸收を低減させることにより、脂質の過剰摂取による肥満を抑制・予防する薬剤の開発が近年試みられている。このコンセプトでは食品に含まれる油脂の種類や量に特に制限がないため既存の食品の風味レベルを損なうことなく、低カロリー化が図れるものと期待されている。例えば、特許文献1では、紅景天

、イワベンケイ、サボンソウ、ボルド、パスチャカ、トルメンチラ、エルカンプリ、ウコンイソマト、チュチュウアシ、キャツクロー、シナモン、山椒、センダングサ、ウコギ、ストロベリー、モージェ、バラ、柿、セイヨウオトギリソウ、杜仲及び白茶からなる植物の群より選ばれる少なくとも1種を含有するリパーゼ阻害剤が提案されている。

[0003] また、特許文献2では、ユッカ、高麗人参、ジャスミン茶、山査子、黄杞茶、ルイボス茶、大豆胚芽、生姜、および杜仲茶よりなる群から選択される少なくとも1種以上の素材からの抽出エキスを有効成分とするリパーゼ阻害剤が提案されている。

しかしながら、抽出物が殆ど水溶性のものであり油脂に混ぜることが出来なかったり、喫食時に服用させるしか方法がなく煩雑であったり、また抽出物の効果が不十分であったりしてその殆どが市場に出ていない。

一方、油脂に溶解できる油溶性の物質としては、特許文献3において、テトラヒドロリプスタチンを胃腸リパーゼ阻害剤として使用することが提案されている。この阻害剤はリパーゼそのものと直接共有結合して失活させるといわれており、その効果はかなり強力で一部には下痢症状も観られ、食品としては安全性の面での懸念が残り、よりマイルドに効果を発揮するような油溶性のリパーゼ阻害剤が望まれる。

[0004] 特許文献1:特開2002-179586号公報

特許文献2:特開2002-275077号公報

特許文献3:米国特許第4598089号明細書

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、脂肪の過剰摂取による肥満や肥満が原因で発生する疾病の予防や治療に寄与し得て、且つあらゆる油脂に添加してリパーゼによる加水分解をマイルドに阻害し得る油溶性のリパーゼ阻害剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記の問題を解決するため鋭意研究をおこなった結果、油溶性の物質であって、SLS型トリアシルグリセロール(Sは炭素数2-6の短鎖脂肪酸、Lは炭素数16-22の長鎖脂肪酸より構成される対称型トリアシルグリセロール)、LUU型及びUUL型トリアシルグリセロール(Lは炭素数16-22の長鎖飽和脂肪酸、Uは

炭素数16〜22の不飽和脂肪酸より構成される非対称型トリアシルグリセロール)又は、グリセリンの1位、あるいは3位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質から1種以上選択される物質がベース油脂中に少量含むことにより油脂全体の分解速度が緩和されることを見出したのである。

即ち本発明の第1は、油溶性の物質であって、SLS型トリアシルグリセロール(Sは炭素数2〜6の短鎖脂肪酸、Lは炭素数16〜22の長鎖脂肪酸より構成される対称型トリアシルグリセロール)、LUU型及びUUL型トリアシルグリセロール(Lは炭素数16〜22の長鎖飽和脂肪酸、Uは炭素数16〜22の不飽和脂肪酸より構成される非対称型トリアシルグリセロール)又は、グリセリンの1位、あるいは3位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質から1種以上選択される物質を有効成分とするリパーゼ阻害剤である。第2は、第1記載の選択される油溶性の物質がSLS型トリアシルグリセロール(Sは炭素数2〜6の短鎖脂肪酸、Lは炭素数16〜22の長鎖脂肪酸より構成される対称型トリアシルグリセロール)を有効成分とするリパーゼ阻害剤である。第3は、第2記載のSLS型トリアシルグリセロールを有効成分とする脂質吸収阻害剤である。第4は、第2記載のSLS型トリアシルグリセロールを有効成分とする抗肥満剤である。第5は、第2記載のSLS型トリアシルグリセロールを有効成分とする高脂血症改善剤である。第6は、第2乃至第5何れか1記載の剤を含有する食品である。第7は、第2乃至第5何れか1記載の剤を含有する医薬である。第8は、第1記載の選択される油溶性の物質がLUU型及びUUL型トリアシルグリセロール(Lは炭素数16〜22の長鎖飽和脂肪酸、Uは炭素数16〜22の不飽和脂肪酸より構成される非対称型トリアシルグリセロール)を有効成分とするリパーゼ阻害剤である。第9は、第8記載の非対称型トリアシルグリセロールを有効成分とする脂質吸収阻害剤である。第10は、第8記載の非対称型トリアシルグリセロールを有効成分とする抗肥満剤である。第11は、第8記載の非対称型トリアシルグリセロールを有効成分とする高脂血症改善剤である。第12は、第8乃至第11何れか1記載の剤を含有する食品である。第13は、第8乃至第11何れか1記載の剤を含有する医薬である。第14は、第1記載の選択される油溶性の物質がグリセリンの1位、あるいは3位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂

質を有効成分とするリパーゼ阻害剤である。第15は、第14記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする脂質吸収阻害剤である。第16は、第14記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする抗肥満剤である。第17は、第14記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする高脂血症改善剤である。第18は、第14乃至第17何れか1記載の剤を含有する食品である。第19は、第14乃至第17何れか1記載の剤を含有する医薬である。

発明の効果

- [0007] 本発明のSLS型トリアシルグリセロール(Sは炭素数2〜6の短鎖脂肪酸、Lは炭素数16〜22の長鎖脂肪酸より構成される対称型トリアシルグリセロール)、LUU型及びUUL型トリアシルグリセロール(Lは炭素数16〜22の長鎖飽和脂肪酸、Uは炭素数16〜22の不飽和脂肪酸より構成される非対称型トリアシルグリセロール)又は、グリセリンの1位、あるいは3位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質から1種以上選択される物質は、リパーゼ活性を緩やかに阻害し、かつ油溶性でありあらゆる油脂に添加でき、脂肪の過剰摂取による肥満や肥満が原因で発生する疾病の予防や治療に有効である。

発明を実施するための最良の形態

- [0008] (第1実施形態)

第1実施形態に係るリパーゼによる加水分解を遅延させる油溶性物質SLS型トリアシルグリセロールは、そのグリセロールの1,3位に結合する脂肪酸が炭素数2の酢酸から炭素数6のカプロン酸までのものであり好ましくは炭素数2の酢酸であり、2位が炭素数16のパルミチン酸、パルミトオレイン酸から炭素数22のベヘン酸、あるいはエルシン酸までの脂肪酸で構成されるもので、長鎖脂肪酸は飽和酸・不飽和酸の何れでも良いがモノ不飽和脂肪酸が好ましい。一部例をあげると2P2(1, 3位が酢酸、2位がパルミチン酸よりなるトリアシルグリセロール)、2O2(1, 3位が酢酸、2位がオレイン酸よりなるトリアシルグリセロール)、2Li2(1, 3位が酢酸、2位がリノール酸よりなるトリアシルグリセロール)、2S2(1,3位が酢酸、2位がステアリン酸よりなるトリアシルグリセロール)、2A2(1, 3位が酢酸、2位がアラキジン酸よりなるトリアシルグリセロール)、2B2(1, 3位が酢酸、2位がベヘン酸よりなるトリアシルグリセロール)、2E2(1, 3位

が酢酸、2位がエルシン酸よりなるトリアシルグリセロール)、4P4(1, 3位が酪酸、2位がパルミチン酸よりなるトリアシルグリセロール)、4O4(1, 3位が酪酸、2位がオレイン酸よりなるトリアシルグリセロール)、4S4(1, 3位が酪酸、2位がステアリン酸よりなるトリアシルグリセロール)、4A4(1, 3位が酪酸、2位がアラキジン酸よりなるトリアシルグリセロール)、4B4(1, 3位が酪酸、2位がベヘン酸よりなるトリアシルグリセロール)、4E4(1, 3位が酪酸、2位がエルシン酸よりなるトリアシルグリセロール)、6P6(1, 3位がカプロン酸、2位がパルミチン酸よりなるトリアシルグリセロール)、6O6(1, 3位がカプロン酸、2位がオレイン酸よりなるトリアシルグリセロール)、6S6(1, 3位がカプロン酸、2位がステアリン酸よりなるトリアシルグリセロール)、6A6(1, 3位がカプロン酸、2位がアラキジン酸よりなるトリアシルグリセロール)、6B6(1, 3位がカプロン酸、2位がベヘン酸よりなるトリアシルグリセロール)、6E6(1, 3位がカプロン酸、2位がエルシン酸よりなるトリアシルグリセロール)、2P4(1位が酢酸、2位がパルミチン酸、3位が酪酸よりなるトリアシルグリセロール)、2O6(1位が酪酸、2位がオレイン酸、3位がカプロン酸よりなるトリアシルグリセロール)、4S6(1位が酪酸、2位がステアリン酸、3位がカプロン酸よりなるトリアシルグリセロール)などが例示でき、これらの中では2O2(1, 3位が酢酸、2位がオレイン酸よりなるトリアシルグリセロール)が好ましい。

[0009] このSLS型の油脂は1, 3位が短鎖脂肪酸であるため、リパーゼによる加水分解を受け難い性質を有し、このSLS型トリアシルグリセロールを油脂中に0.5〜35重量%、好ましくは0.5〜20重量%、更に好ましくは1〜10重量%含むことで、油脂に対するリパーゼによる加水分解が緩和・遅延されるというものである。

油脂に対するリパーゼ阻害剤による加水分解の緩和・遅延程度としては、マイルドな阻害効果が好ましく、具体的には摂取油脂の1〜3割程度、好ましくは1〜2割程度が分解されにくい状態を理想とする。

このSLS型トリアシルグリセロールの油脂中に含む量が下限未満の場合は、期待する効果が得にくくなり、上限を超える場合は、風味が悪くなり、効果が強くなりすぎる。

[0010] 本発明のSLS型トリアシルグリセロールは、一般的には動物・植物・魚由来の油脂と短鎖脂肪酸あるいはその低級アルコールエステル類、例えばエチルエステル類と

を任意の配合で混合した後、1, 3位特異性のあるリパーゼを使用して公知の方法でエステル交換させることで得られる。植物油脂としては例えば、大豆油、菜種油、パーム油、綿実油、ヒマワリ油、コーン油、キャノーラ油などが挙げられ、動物油脂としては牛脂、豚脂、魚油などが挙げられる。また、非選択的エステル交換、例えばナトリウムメチラートなどのアルカリ系触媒を用いてつくることも可能ではあるが、位置異性体であるSSL型トリアシルグリセロールがSLS型トリアシルグリセロールの倍量できるため、効果が薄くなりあまり実用的ではない。かくして得られたSLS型トリアシルグリセロールはその後、蒸留・分別及び要すれば硬化などの通常の加工処理を施し、例えば70%以上の純度品を得ることが出来る。

- [0011] 本発明のSLS型トリアシルグリセロールはそのまま使用してもよいし、また任意に他の油脂と混合して使用してもよい。混合される比率は期待する効果や使用する系によって異なるが、混合される油脂は食用の動・植物油脂であればなんら制限はない。
- [0012] 本発明のSLS型トリアシルグリセロールは、通常油脂を含有する食品に広く使用することができる。例えばクリーム・マーガリン・マヨネーズ・ドレッシング・乳製品といった乳化食品、チョコレートに代表される菓子類、パン類、ハム・ソーセージ等の食肉加工品、かまぼこ・ちくわ等の水産加工食品などに添加して風味・食感を損なうことなく使用できる。SLS型トリアシルグリセロール中の短鎖脂肪酸が高温での安定性においてやや弱い、調理用やフライ用にももちろん使用は可能である。また、油脂を含まなくても上記食品と同時に摂取するような水、果汁、牛乳、お茶、清涼飲料に添加して使用することもできる。
- [0013] 本発明のリパーゼ阻害剤、脂質吸収阻害剤、抗肥満剤、高脂血症改善剤及びこれらを含有する医薬の投与方法は、経口投与または非経口投与のどちらでよい。投与に際しては、有効成分を経口投与、直腸内投与、注射などの投与方法に適した固体または液体の医薬用担体と混合して、製剤の形態で投与することができる。

実施例

- [0014] 以下に本発明の実施例を示し本発明をより詳細に説明するが、本発明の精神は以下の実施例に限定されるものではない。なお、例中、%及び部は、いずれも重量基準を意味する。

[0015] 製造例1

沃素価84のハイオレイックヒマワリ油50部と純度99.5%の酢酸エチル50部を混合し、1,3位特異性のリパーゼ(Novozymes, Lipozyme RM-IM)を用いてエステル交換を行うことにより、反応油を得、220℃での蒸留によりエステル類を除去した後、さらに昇温して250℃で純度83%の2O2画分10部を得た。

[0016] 薬理試験1

この得られた2O2画分を大豆油中1部(2O2純度約0.8%),5部(2O2純度約4.2%),10部(2O2純度約8.3%),50部(2O2純度約41.5%)それぞれ置換した系や2O2画分そのもの(2O2純度83%)の系で、以下のリパーゼ活性測定を行った。各油脂80mgをサンプリングし、ホスファチジルコリン(Sigma社)80mg、タウロコール酸Na(和光純薬工業)5mg、0.1M NaClを含む0.1MTES緩衝液9ml(PH 7)を各加えた後、超音波発振子で1分間乳化したものを基質した。基質300 μ lを採取し、ブタ膵臓リパーゼ(Sigma社)を5 μ l(5U)加え、37℃で1時間反応後、3mlの抽出溶媒(クロロホルム/ヘプタン/メタノール=49部/49部/2部で混合したもの)を加え良く攪拌した後、2500rpmで5分間遠心分離を行い、上層を除去し、下層に銅試薬(トリエタノールアミン2.98g、硝酸銅2.42g、NaOH0.48gを水200mlに溶解し、さらにNaClを66g加えたもの)を1ml加え、10分間攪拌し、2500rpmで10分遠心分離し、上層1.5mlを採取し、発色試薬(バソクプロイン0.2g、ブチルヒドロキシアニソール0.1gをクロロホルム200mlに溶解したもの)1.5mlを加えて遊離した脂肪酸をOD480での吸光度にて定量した。表1に大豆油そのものの系に対する相対活性を示した。表1に示されるように2O2で1部を置換した系で約20%、5部を置換した系で約35%活性が阻害されることが判明した。

[0017] 比較製造例1

純度98%のトリアセチン50部と純度98%のオレイン酸エチル50部を混合し、1,3位特異性のリパーゼ(Novozymes Lipozyme RM-IM)を用いてエステル交換を行うことにより、反応油を得、220℃での蒸留によりエステル類を除去した後、さらに昇温して250℃で純度82%の22O画分50部を得た。

[0018] 比較薬理試験1

この得られた22O画分を大豆油中1部(22O純度約0.8%), 5部(22O純度約4.1%), 10部(22O純度約8.2%), 50部(22O純度約41%)それぞれ置換した系、及び22O画分そのものの系(22O純度82%)で先述の試験例と同様のリパーゼ活性測定を行った。表1に示されるように22Oの置換量に関係なく、リパーゼの加水分解抑制の効果は無いと判断された。

[0019] 比較製造例2

沃素価84のハイオレイックヒマワリ油55部と純度98%のトリアセチン45部を混合してソディウムメチラートをを用いたランダムエステル交換を行い、中和・水洗後、約60部の反応油を得た。この反応油を250℃で蒸留して純度87%の22O/2O2混合画分(22O純度約57%、2O2純度約30%)を42部得た。

[0020] 比較薬理試験2

この得られた22O/2O2混合画分を大豆油中1部(22O純度約0.6%、2O2純度約0.3%), 5部(22O純度約2.9%、2O2純度約1.5%), 10部(22O純度約5.7%、2O2純度約3.0%), 50部(22O純度約28.5%、2O2純度約15%)それぞれ置換した系、及び22O/2O2混合画分そのものの系(22O純度57%、2O2純度30%)で先述の試験例と同様のリパーゼ活性測定を行った。表1に示されるように、22O/2O2の置換量が増えても、顕著なリパーゼの加水分解抑制効果は認められなかった。

[0021] 製造例2

沃素価84のハイオレイックヒマワリ油50部と純度98%のヘキサノ酸エチル50部を混合し、1, 3位特異性のリパーゼ(Novozymes, Lipozyme RM-IM)を用いてエステル交換を行うことにより、反応油を得、220℃での蒸留によりエステル類を除去した後、さらに昇温して258℃で純度78%の6O6画分15部を得た。

[0022] 薬理試験2

この得られた6O6画分を大豆油中1部(6O6純度約0.8%), 5部(6O6純度約3.9%), 10部(6O6純度約7.8%), 50部(6O6純度約39%)それぞれ置換した系、及び6O6画分そのものの系(6O6純度78%)で先述の試験例と同様のリパーゼ活性測定を行った。表1に示されるように6O6を1部を置換した系で約15%、10部を置

換した系で約25%活性が阻害されることが判明した。

[0023] [表1]

大豆油に対する試験油脂の相対活性

薬理試験	油脂配合 (部)	相対活性 (%)
Control(大豆油)	100/0	100
薬理試験1 (大豆油/202)	99/1	78
	95/5	66
	90/10	67
	50/50	48
	0/100	11
比較薬理試験1 (大豆油/220)	99/1	101
	95/5	106
	90/10	111
	50/50	115
	0/100	108
比較薬理試験2 (大豆油/(220/202))	99/1	100
	95/5	89
	90/10	94
	50/50	113
	0/100	114
薬理試験2 (大豆油/606)	99/1	86
	95/5	91
	90/10	74
	50/50	68
	0/100	30

[0024] マウスでの消化吸収試験

製造例1で得られた202画分を使用して約2ヶ月間のマウスでの消化吸収試験を行った。使用したマウスはC57BL/6Jで7週齢から1週間予備飼育後、食餌組成はAIN-93G組成を一部改良した表2の配合飼料にて大豆油群をコントロールにして各群6匹で約2ヶ月間飼育し、体重変化・飼料効率・体脂肪率の測定を行った。体脂肪率の測定は、実験マウス専用エックス線骨密度測定装置、PIXImus2(GE Medi

cal Systems)を使用した。マウスでの56日間の消化吸収試験の結果、2O2画分を使用した群では体重で約10%、飼料効率で17%の低下が認められ、また体脂肪率では約14%の低下が観られ、脂肪の過剰摂取による肥満に2O2の微量添加が効果的であることが示唆された。これらの結果を表3に纏めた。

[0025] [表2]

食餌組成 (wt%)		
組成	大豆油群	2O2 画分使用群
大豆油	10.0	10.0
2O2画分(製造例1)	—	0.5
Casein	20.0	20.0
Sucrose	10.0	10.0
β -corn starch	36.75	36.25
α -corn starch	13.2	13.2
L-Cystine	0.3	0.3
cellulose powder	5.0	5.0
Min. mix (AIN-93G)	3.5	3.5
Vit. mix (AIN-93G)	1.0	1.0
Choline bitartrate	0.25	0.25
Total weight	100.00	100.00

[0026] [表3]

飼育結果			
		大豆油群	2O2 画分使用群
体重	飼育開始前	22.9 \pm 0.5	22.8 \pm 0.3
	56日飼育後	34.0 \pm 1.2	30.7 \pm 1.4
飼料効率	56日飼育後	0.074 \pm 0.003	0.061 \pm 0.002
体脂肪率	飼育開始前	20.2 \pm 0.9	19.1 \pm 0.9
	56日飼育後	40.5 \pm 1.5	34.8 \pm 2.5

[0027] (第2実施形態)

第2実施形態に係るリパーゼによる加水分解を遅延させる油溶性物質LUU型及びUUL型トリアシルグリセロールは、そのグリセロールの1位、又は3位に結合する脂肪

酸が飽和脂肪酸で炭素数16のパルミチン酸から炭素数22のベヘン酸までのものであってより長鎖脂肪酸が好ましく、2位と3位(LUU型の場合)又は1位と2位(UUL型の場合)に結合する脂肪酸が炭素数16のパルミトオレイン酸から炭素数22のエルシン酸までの脂肪酸で構成されるもので、長鎖不飽和脂肪酸はモノ不飽和脂肪酸からポリ不飽和脂肪酸までのいずれでも良いが、実際に使用する場合の酸化安定性の観点からはモノ不飽和が好ましい。このようなLUU型、又はUUL型トリアシルグリセロールの一部例をあげるとSOO(1位がステアリン酸、2,3位がオレイン酸)、OOS(3位がステアリン酸、1,2位がオレイン酸)、SLiLi(1位がステアリン酸、2,3位がリノール酸)、SLnLn(1位がステアリン酸、2,3位がリノレン酸)、BOO(1位がベヘン酸、2,3位がオレイン酸)、BLiO(1位がベヘン酸、2位がリノール酸、3位がオレイン酸)などが例示でき、これらの中ではBOO(1位がベヘン酸、2,3位がオレイン酸)、OOB(3位がベヘン酸、1,2位がオレイン酸)が好ましい。

[0028] このLUU型及びUUL型トリアシルグリセロールの油脂は、そのグリセロールの1位、又は3位に結合する脂肪酸が長鎖飽和脂肪酸であるため、リパーゼによる加水分解を受け難い性質を有し、このLUU型及びUUL型トリアシルグリセロールをベース油脂中に0.5〜30重量%、好ましくは1〜15重量%、最も好ましくは1〜10重量%含むことで、リパーゼによる加水分解が緩和・遅延されるというものである。

油脂に対するリパーゼ阻害剤による加水分解の緩和・遅延程度としては、マイルドな阻害効果が好ましく、具体的には摂取油脂の1〜3割程度、好ましくは1〜2割程度が分解されにくい状態を理想とする。

また、LLU型やLUL型トリアシルグリセロールのように長鎖飽和脂肪酸が分子内に2本導入されたものでは融点が上昇し体温付近では結晶化してしまうため、生体内でリパーゼの基質として認識されにくくなり、阻害効果が期待できない。

[0029] このLUU型及びUUL型トリアシルグリセロールは一般的には動物・植物・魚由来の長鎖飽和脂肪酸を含む油脂あるいはそのエステル体と、長鎖不飽和脂肪酸を含む油脂とを任意の配合で混合した後、1, 3位特異性のあるリパーゼを使用して公知の方法でエステル交換させることで得られる。植物油脂としては例えば、大豆油、菜種油、パーム油、綿実油、ヒマワリ油、コーン油、キャノーラ油などが挙げられ、動物

油脂としては牛脂、豚脂、魚油などが挙げられる。また、非選択的エステル交換、例えばナトリウムメチラートなどのアルカリ系触媒を用いてつくることも可能ではあるが、位置異性体であるULU、UUU、LLU、LUL、LLLができるため、その後の濃縮操作が煩雑となり、あまり実用的ではない。かくして得られたLUU型及びUUL型油脂はその後、分別などの通常の加工処理を施して80%前後まで濃縮することが出来る。

[0030] 本発明のLUU型及びUUL型トリアシルグリセロールはそのまま使用してもよいし、また任意に他のベース油脂にブレンドして使用してもよい。ブレンドされる比率は期待する効果や使用する系によって異なるが、ベース油脂は食用の動・植物油脂であればなんら制限はない。

[0031] 本発明のLUU型及びUUL型トリアシルグリセロールは、通常油脂を含有する食品に広く使用することができる。例えばクリーム・マーガリン・マヨネーズ・ドレッシング・乳製品といった乳化食品、チョコレートに代表される菓子類、パン類、ハム・ソーセージ等の食肉加工品、かまぼこ・ちくわ等の水産加工食品などに添加して風味・食感を損なうことなく使用できる。

[0032] 本発明のリパーゼ阻害剤、脂質吸収阻害剤、抗肥満剤、高脂血症改善剤及びこれらを含有する医薬の投与方法は、経口投与または非経口投与のどちらでよい。投与に際しては、有効成分を経口投与、直腸内投与、注射などの投与方法に適した固体または液体の医薬用担体と混合して、製剤の形態で投与することができる。

[0033] 製造例3

沃素価84のハイオレイックヒマワリ油50部と純度95%のベヘン酸エチル50部を混合し、1, 3位特異性のリパーゼ(Novozymes, Lipozyme RM-IM)を用いてエステル交換を行うことにより反応油を得、蒸留によりエステル類を除去した後、さらにヘキサン100部を加え-5℃で晶析・分別を行うことにより純度70%のLUU/UUL画分20部、純度78%のLUL画分30部を得た。

[0034] 薬理試験3

この得られたLUU/UUL画分を大豆油中1部(LUU/UUL純度約0.7%), 5部(LUU/UUL純度約3.5%), 10部(LUU/UUL純度約7.0%)それぞれ置

換した系やLUU/UUL画分そのもの(LUU/UUL純度70%)の系で、以下のリパーゼ活性測定を行った。各油脂80mgをサンプリングし、ホスファチジルコリン(Sigma社)80mg、タウロコール酸Na(和光純薬工業)5mg、0.1M NaClを含む0.1MTES緩衝液9ml(PH 7)を各加えた後、超音波発振子で1分間乳化したものを基質した。基質300 μ lを採取し、ブタ膵臓リパーゼ(Sigma社)を5 μ l(5U)加え、37°Cで1時間反応後、3mlの抽出溶媒(クロロホルム/ヘプタン/メタノール=49部/49部/2部で混合したもの)を加え良く攪拌した後、2500rpmで5分間遠心分離を行い、上層を除去し、下層に銅試薬(トリエタノールアミン2.98g、硝酸銅2.42g、NaOH0.48gを水200mlに溶解し、さらにNaClを66g加えたもの)を1ml加え、10分間攪拌し、2500rpmで10分遠心分離し、上層1.5mlを採取し、発色試薬(バソクプロイン0.2g、ブチルヒドロキシアニソール0.1gをクロロホルム 200mlに溶解したもの)1.5mlを加えて遊離した脂肪酸をOD480での吸光度にて定量した。表4に大豆油そのものの系に対する相対活性を示した。表4に示されるようにLUU/UULで1部を置換した系で約15%、5部を置換した系で約25%活性が阻害されることが判明した。

[0035] 比較薬理試験3

製造例3で得られたLUL画分を大豆油中1部(LUL純度約0.8%)、5部(LUL純度約3.9%)、10部(LUL純度約7.8%)それぞれ置換した系、及びLUL画分そのものの系(LUL純度78%)で先述の試験例と同様のリパーゼ活性測定を行った。表4に示されるようにLULの置換量が増加しても顕著な阻害効果は認められず、また結晶化による一部乳化破壊も確認され、リパーゼの加水分解抑制の効果は無いと判断された。

[0036] 比較製造例3

沃素価1のトリベヘン40部と純度98%のオレイン酸エチル60部、さらにヘキサン300部を混合して1,3位特異性のリパーゼ(Novozymes, Lipozyme RM-IM)を用いてエステル交換を行うことにより反応油を得、脱溶剤して蒸留によりエステル類を除去した後、さらにヘキサン100部を加え所定の温度で晶析・分別を行うことにより純度72%のLUU/UUL画分15部、純度70%のULU画分10部を得た。

[0037] 比較薬理試験4

比較製造例3で得られたLLU／ULL画分を大豆油中1部(LLU／ULL純度約0.7%), 5部(LLU／ULL純度約3.6%), 10部(LLU／ULL純度約7.2%)それぞれ置換した系、及びLLU／ULL画分そのものの系(LLU／ULL純度72%)で先述の試験例と同様のリパーゼ活性測定を行った。表4に示されるように、LLU／ULLの置換量が増えるとややリパーゼの加水分解抑制効果は認められるが、LUU／UUL程の効果は認められなかった。

[0038] 比較薬理試験5

比較製造例3で得られたULU画分を大豆油中1部(ULU純度約0.7%), 5部(ULU純度約3.5%), 10部(ULU純度約7.0%)それぞれ置換した系、及びULU画分そのものの系(ULU純度70%)で先述の試験例と同様のリパーゼ活性測定を行った。表4に示されるように、ULUの置換量が増えても、顕著なリパーゼの加水分解抑制効果は認められなかった。

[0039] [表4]

大豆油に対する試験油脂の相対活性

薬理試験	油脂配合 (部)	相対活性 (%)
Control(大豆油)	100/0	100
薬理試験 3 (大豆油/(LUU/UUL))	99/1	85
	95/5	75
	90/10	71
	0/100	54
比較薬理試験 3 (大豆油/LUL)	99/1	95
	95/5	93
	90/10	95
	0/100	92
比較薬理試験 4 (大豆油/(LLU/ULL))	99/1	99
	95/5	95
	90/10	93
	0/100	89
比較薬理試験 5 (大豆油/ULU)	99/1	102
	95/5	99
	90/10	105
	0/100	103

[0040] マウスでの消化吸収試験

製造例3で得られたLUU/UUL画分を使用して約2ヶ月間のマウスでの消化吸収試験を行った。使用したマウスはC57BL/6Jで7週齢から1週間予備飼育後、食餌組成はAIN-93G組成を一部改良した表5の配合飼料にて大豆油群をコントロールにして各群6匹で約2ヶ月間飼育し、体重変化・飼料効率・体脂肪率の測定を行った。体脂肪率の測定は、実験マウス専用エックス線骨密度測定装置、PIXImus2(GE Medical Systems)を使用した。マウスでの56日間の消化吸収試験の結果、SUU/UUS画分を使用した群では体重で約9%、飼料効率で12%の低下が認められ、また体脂肪率では約13%の低下が認められ、脂肪の過剰摂取による肥満にのLUU/UUL微量添加が効果的であることが示唆された。これらの結果を表6に纏めた。

[0041] [表5]

食餌組成 (wt%)

組成	大豆油群	LUU/UUL 画分 使用群
大豆油	10.0	10.0
LUU/UUL 画分 (試験油脂)	—	0.5
Casein	20.0	20.0
Sucrose	10.0	10.0
β -corn starch	36.75	36.25
α -corn starch	13.2	13.2
L-Cystine	0.3	0.3
cellulose powder	5.0	5.0
Min. mix (AIN-93G)	3.5	3.5
Vit. mix (AIN-93G)	1.0	1.0
Choline bitartrate	0.25	0.25
Total weight	100.00	100.00

[0042] [表6]

飼育結果

		大豆油群	LUU/UUL 画分使用群
体重	飼育開始前	22.9 \pm 0.5	22.8 \pm 0.3
	56日飼育後	34.0 \pm 1.2	30.8 \pm 1.4
飼料効率	56日飼育後	0.074 \pm 0.003	0.065 \pm 0.004
体脂肪率	飼育開始前	20.2 \pm 0.9	19.1 \pm 1.0
	56日飼育後	40.5 \pm 1.5	35.1 \pm 1.4

[0043] (第3実施形態)

第3実施形態に係るグリセリルエーテル脂質は、そのグリセロールの1位、もしくは3位に長鎖のアルキル鎖、または長鎖アルケニル鎖がエーテル結合した脂質より構成され、リパーゼに基質として認識され易い構造であるが、1位、もしくは3位にエーテル結合が存在するため、リパーゼによる加水分解を遅延させる。アルキル、及びアルケニル鎖長は特に制限はないがC14からC22までのものが現実的である。またグリセロールの2位は特に制限はないが、融点の上昇を抑える意味では不飽和脂肪酸がエステル結合したものが好ましい。このグリセリルエーテル脂質の一部例を挙げる

と、トリグリセリルエーテル、モノアシルジグリセリルエーテル、ジアシルモノグリセリルエーテル等が例示できる。

- [0044] このグリセリルエーテル脂質は1位、または3位がエーテル結合であるため、リパーゼによる加水分解を受け難い性質を有し、このグリセリルエーテル脂質をベース油脂中に0.5〜30重量%、好ましくは1〜15重量%、最も好ましくは1〜10重量%含むことで、リパーゼによる加水分解が緩和・遅延されるというものである。

油脂に対するリパーゼ阻害剤による加水分解の緩和・遅延程度としては、マイルドな阻害効果が好ましく、具体的には摂取油脂の1〜3割程度、好ましくは1〜2割程度が分解されにくい状態を理想とする。

- [0045] このグリセリルエーテル脂質は一般的には海産動物やサメ肝油中に多く含まれ、それらから圧搾、あるいは溶剤で抽出したものを蒸留、分別等の処理により得られる。海産動物としてはエビ、イカ、カタクチイワシなどが挙げられ、サメ類としてはギンザメ等が挙げられる。また、ボラなどの硬骨魚類にも含まれる。得られたグリセリルエーテル脂質は用途に応じて、酵素によるエステル部分の加水分解や水素添加などの加工処理を施しても良い。

- [0046] 本発明のグリセリルエーテル脂質はそのまま使用してもよいし、また任意に他のベース油脂にブレンドして使用してもよい。ブレンドされる比率は期待する効果や使用する系によって異なるが、ベース油脂は食用の動・植物油脂であればなんら制限はない。

- [0047] 本発明のグリセリルエーテル脂質は、通常油脂を含有する食品に広く使用することができる。例えばクリーム・マーガリン・マヨネーズ・ドレッシング・乳製品といった乳化食品、チョコレートに代表される菓子類、パン類、ハム・ソーセージ等の食肉加工品、かまぼこ・ちくわ等の水産加工食品などに添加して風味・食感を損なうことなく使用できる。また、油脂を含まなくても上記食品と同時に摂取するような水、果汁、牛乳、お茶、清涼飲料に添加して使用することもできる。

- [0048] 本発明のリパーゼ阻害剤、脂質吸収阻害剤、抗肥満剤、高脂血症改善剤及びこれらを含有する医薬の投与方法は、経口投与または非経口投与のどちらでよい。投与に際しては、有効成分を経口投与、直腸内投与、注射などの投与方法に適した固体

または液体の医薬用担体と混合して、製剤の形態で投与することができる。

[0049] 製造例4

市販の深海ザメ肝油(製品名:深海鮫生肝油 株式会社ミヤマ漢方製薬製、表示組成:グリセリルエーテル脂質 48%、スクアレン 45%、脂肪酸 7%)100部を230℃で蒸留し、スクワレン45部と脂肪酸7部を除去し、グリセリルエーテル脂質画分47部(組成:トリグリセリルエーテル 41%、モノアシルジグリセリルエーテル 19%、ジアシルモノグリセリルエーテル 8%、トリアシルグリセロール 32%)を得た。

[0050] 薬理試験4

この得られたグリセリルエーテル脂質画分を大豆油中1部, 5部, 10部それぞれ置換した系やグリセリルエーテル脂質画分そのものの系で、以下のリパーゼ活性測定を行った。各油脂80mgをサンプリングし、ホスファチジルコリン(Sigma社)80mg、タウロコール酸Na(和光純薬工業)5mg、0. 1M NaClを含む0. 1MTES緩衝液9ml(PH 7)を各加えた後、超音波発振子で1分間乳化したものを基質した。基質300 μ lを採取し、ブタ膵臓リパーゼ(Sigma社)を5 μ l(5U)加え、37℃で1時間反応後、3mlの抽出溶媒(クロロホルム/ヘプタン/メタノール=49部/49部/2部で混合したもの)を加え良く攪拌した後、2500rpmで5分間遠心分離を行い、上層を除去し、下層に銅試薬(トリエタノールアミン2. 98g、硝酸銅2. 42g、NaOH0. 48gを水200mlに溶解し、さらにNaClを66g加えたもの)を1ml加え、10分間攪拌し、2500rpmで10分遠心分離し、上層1. 5mlを採取し、発色試薬(バソクプロイン0. 2g、ブチルヒドロキシアニソール0. 1gをクロロホルム 200mlに溶解したもの)1. 5mlを加えて遊離した脂肪酸をOD480での吸光度にて定量した。表-7に大豆油そのものの系に対する相対活性を示した。表7に示されるようにグリセリルエーテル脂質で1部を置換した系で約12%、5部を置換した系で約20%活性が阻害されることが判明した。

[0051] [表7]

大豆油に対する試験油脂の相対活性

薬理試験	油脂配合 (部)	相対活性 (%)
Control(大豆油)	100/0	100
薬理試験 4 (大豆油/ グリセリルエーテル脂質 画分)	99/1	88
	95/5	80
	90/10	72
	0/100	35

[0052] マウスでの消化吸収試験

製造例4で得られたグリセリルエーテル脂質画分を使用して約2ヶ月間のマウスでの消化吸収試験を行った。使用したマウスはC57BL/6Jで7週齢から1週間予備飼育後、食餌組成はAIN-93G組成を一部改良した表8の配合飼料にて大豆油群をコントロールにして各群6匹で約2ヶ月間飼育し、体重変化・飼料効率・体脂肪率の測定を行った。体脂肪率の測定は、実験マウス専用エックス線骨密度測定装置、PIXImus2(GE Medical Systems)を使用した。マウスでの56日間の消化吸収試験の結果、大豆油にグリセリルエーテル脂質画分を使用した群では体重や飼料効率で約10%の低下が認められ、また体脂肪率では約12%の低下が観られ、脂肪の過剰摂取による肥満にグリセリルエーテル脂質の微量添加が効果的であることが示唆された。これらの結果を表9に纏めた。

[0053] [表8]

食餌組成 (wt%)

組成	大豆油群	グリセリルエーテル脂質 画分使用群
大豆油	10.0	10.0
グリセリルエーテル脂質画分 (試験油脂)	—	0.5
Casein	20.0	20.0
Sucrose	10.0	10.0
β -corn starch	36.75	36.25
α -corn starch	13.2	13.2
L-Cystine	0.3	0.3
cellulose powder	5.0	5.0
Min. mix (AIN-93G)	3.5	3.5
Vit. mix (AIN-93G)	1.0	1.0
Choline bitartrate	0.25	0.25
Total weight	100.00	100.00

[0054] [表9]

飼育結果

		大豆油群	グリセリルエーテル脂質 画分使用群
体重	飼育開始前	22.9 \pm 0.5	23.3 \pm 0.3
	56日飼育後	34.0 \pm 1.2	30.7 \pm 1.7
飼料効率	56日飼育後	0.074 \pm 0.003	0.066 \pm 0.004
体脂肪率	飼育開始前	20.2 \pm 0.9	19.7 \pm 1.0
	56日飼育後	40.5 \pm 1.5	35.6 \pm 2.5

産業上の利用可能性

[0055] 本発明により、リパーゼ活性を緩やかに阻害し、かつ油溶性であり、あらゆる食用油脂に添加でき、脂肪の過剰摂取による肥満や肥満が原因で発生する疾病の予防や治療に有効であるリパーゼ阻害剤、およびそれを含む油脂組成物を得ることが可能となったのである。

請求の範囲

- [1] 油溶性の物質であって、SLS型トリアシルグリセロール(Sは炭素数2～6の短鎖脂肪酸、Lは炭素数16～22の長鎖脂肪酸より構成される対称型トリアシルグリセロール)、LUU型及びUUL型トリアシルグリセロール(Lは炭素数16～22の長鎖飽和脂肪酸、Uは炭素数16～22の不飽和脂肪酸より構成される非対称型トリアシルグリセロール)又は、グリセリンの1位、あるいは3位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質から1種以上選択される物質を有効成分とするリパーゼ阻害剤。
- [2] 請求項1記載の選択される油溶性の物質がSLS型トリアシルグリセロール(Sは炭素数2～6の短鎖脂肪酸、Lは炭素数16～22の長鎖脂肪酸より構成される対称型トリアシルグリセロール)を有効成分とするリパーゼ阻害剤。
- [3] 請求項2記載のSLS型トリアシルグリセロールを有効成分とする脂質吸収阻害剤。
- [4] 請求項2記載のSLS型トリアシルグリセロールを有効成分とする抗肥満剤。
- [5] 請求項2記載のSLS型トリアシルグリセロールを有効成分とする高脂血症改善剤。
- [6] 請求項2乃至請求項5何れか1項記載の剤を含有する食品。
- [7] 請求項2乃至請求項5何れか1項記載の剤を含有する医薬。
- [8] 請求項1記載の選択される油溶性の物質がLUU型及びUUL型トリアシルグリセロール(Lは炭素数16～22の長鎖飽和脂肪酸、Uは炭素数16～22の不飽和脂肪酸より構成される非対称型トリアシルグリセロール)を有効成分とするリパーゼ阻害剤。
- [9] 請求項8記載の非対称型トリアシルグリセロールを有効成分とする脂質吸収阻害剤。
- [10] 請求項8記載の非対称型トリアシルグリセロールを有効成分とする抗肥満剤。
- [11] 請求項8記載の非対称型トリアシルグリセロールを有効成分とする高脂血症改善剤。
- [12] 請求項8乃至請求項11何れか1項記載の剤を含有する食品。
- [13] 請求項8乃至請求項11何れか1項記載の剤を含有する医薬。
- [14] 請求項1記載の選択される油溶性の物質がグリセリンの1位、あるいは3位に長鎖のアルキル鎖、またはアルケニル鎖がエーテル結合したグリセリルエーテル脂質を有効成分とするリパーゼ阻害剤。
- [15] 請求項14記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする脂質吸収阻害剤。

- [16] 請求項14記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする抗肥満剤。
- [17] 請求項14記載のグリセリルエーテル脂質を有効成分とする高脂血症改善剤。
- [18] 請求項14乃至請求項17何れか1項記載の剤を含有する食品。
- [19] 請求項14乃至請求項17何れか1項記載の剤を含有する医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/23, 31/231, A61P3/04, 3/06, 43/00, A23L1/30, C12N9/99

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/23, 31/231, A61P3/04, 3/06, 43/00, A23L1/30, C12N9/99

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Yukihiro NAKABO et al., '1,3-dicaproyl-2-stearoyl-glycerol no Rat Shokaki Kino eno Eikyo', Digestion & Absorption, 1991, Vol.14, No.2, pages 31 to 34	1-4, 6-7 5, 8-19
X A	JP 5-59392 A (Fuji Oil Co., Ltd.), 09 March, 1993 (09.03.93), (Family: none)	1-2, 4, 6-7 3, 5, 8-19
X A	JP 2002-524612 A (Danisco Kalta America, Inc.), 06 August, 2002 (06.08.02), & WO 00/15043 A1 23 March, 2000 (23.03.00) & US 6277432 B 21 August, 2001 (21.08.01)	1-2, 4, 6-7 3, 5, 8-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 March, 2005 (15.03.05)

Date of mailing of the international search report
05 April, 2005 (05.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019360

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	SOFTLY B.J. et al., "Composition of representative SALATRIUM fat preparations", J.Agric.Food.Chem, 1984, Vol.42, pages 461 to 467	1-2,4,6-7 3,5,8-19
X A	JP 2001-40387 A (Showa Sangyo Co., Ltd.), 13 February, 2001 (13.02.01), & WO 01/9272 A1 08 February, 2001 (08.02.01)	1,8,10,12-13 2-7,9,11, 14-19
X A	CA 1106681 A1 (SWIFT AND CO.), 11 August, 1981 (11.08.81), (Family: none)	1,14,16, 18-19 2-13,15,17
X A	SPENER F. et al., "The internal absorption of glycerol trioctadecenyl ether", Biochimica et Biophysica Acta, 1968, Vol.152, pages 368 to 371	1,14,16, 18-19 2-13,15,17
X Y	JP 2001-523714 A (The Procter & Gamble Co.), 27 November, 2001 (27.11.01), Particularly, Claim 1; Par. No. [0005] & WO 99/26619 A1 03 June, 1999 (03.06.99) & EP 922456 A1 16 June, 1999 (16.06.99)	1-2,8,14 3-7,9-13, 15-19
Y A	JP 2003-119150 A (Oji Paper Co., Ltd.), 23 April, 2003 (23.04.03), Particularly, Par. No. [0002] (Family: none)	3-7,9-13, 15-19 1-2,8,14
X A	JP 2002-188096 A (Kaneka Corp.), 07 July, 2002 (07.07.02), (Family: none)	1-2,4-8, 10-13 3,9,14-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019360

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It appears that the invention as claimed in claim 1 relates to a remedy for obesity, etc. comprising a glyceryl lipid as the active ingredient. However, a remedy for obesity, etc. comprising such a compound as the active ingredient is publicly known in the prior art as reported by JP 2002-188096 A, JP 3-220123 A, etc. Thus, it cannot be considered a special technical feature to use a glyceryl lipid as the active ingredient of a remedy for obesity, etc. Moreover, it is also known in public to employ various triacylglycerols as the active ingredient as reported by JP 2002-188096 A, JP 3-220123 A, etc. Therefore, this point cannot be considered as a special technical feature too.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/23, 31/231, A61P3/04, 3/06, 43/00, A23L1/30, C12N9/99

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/23, 31/231, A61P3/04, 3/06, 43/00, A23L1/30, C12N9/99

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	中坊幸弘ら, 「1,3-dicaproyl-2-stearoyl-glycerolのラット消化器機能への影響」, 消化と吸収, 1991, Vol. 14, No. 2, p31-34	1-4, 6-7 5, 8-19
X A	JP 5-59392 A (不二製油株式会社) 1993. 03. 09, (ファミリーなし)	1-2, 4, 6-7 3, 5, 8-19
X A	JP 2002-524612 A (ダニスコ カルター アメリカ, インコーポレーテッド) 2002. 08. 06 & WO 00/15043 A1, 2000. 03. 23 & US 6277432 B, 2001. 08. 21	1-2, 4, 6-7 3, 5, 8-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 03. 2005

国際調査報告の発送日

05. 4. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

3 2 3 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	SOFTLY B. J. et al., "Composition of representative SALATRIUM fat preparations", J. Agric. Food. Chem., 1984, Vol. 42, p4 61-467	1-2, 4, 6-7 3, 5, 8-19
X A	JP 2001-40387 A (昭和産業株式会社) 2001.02.13 & WO 01/927 2 A1, 2001.02.08	1, 8, 10, 12-13 2-7, 9, 11, 14-19
X A	CA 1106681 A1 (SWIFT AND CO.) 1981.08.11 (ファミリーなし)	1, 14, 16, 18-19 2-13, 15, 17
X A	SPENER F. et al., "The internal absorption of glycerol trioctadecenyl ether", Biochimica et Biophysica Acta, 1968, Vol. 152, p368-371	1, 14, 16, 18-19 2-13, 15, 17
X Y	JP 2001-523714 A (サ、プロクター、エンド、ギャンブル、カンパニー) 2001.1 1.27 特に請求項1、段落番号【0005】 & WO 99/26619 A1, 1999.06.03, & EP 922456 A1, 1999.06.16	1-2, 8, 14 3-7, 9-13, 15-19
Y A	JP 2003-119150 A (王子製紙株式会社) 2003.04.23, 特に段落番号【0002】 (ファミリーなし)	3-7, 9-13, 15-19 1-2, 8, 14
X A	JP 2002-188096 A (鐘淵化学工業株式会社) 2002.07.07 (ファミリーなし)	1-2, 4-8, 10-13 3, 9, 14-19

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特許請求の範囲1に記載された発明は、グリセリル脂質を有効成分とする肥満等の治療剤に関するものと認められるものの、かかる化合物を有効成分とする肥満等の治療剤は、先行技術として、JP 2002-188096 A, JP 3-220123 A 等に記載されているように公知であるから、肥満等の治療剤において、グリセリル脂質を有効成分とする点が特別な技術的特徴であるとはできない。また、種々のトリアシルグリセロールを有効成分とする点も、上記JP 2002-188096 A, JP 3-220123 A 等に記載されているように公知であるから、その点を特別な技術的特徴であるとはできない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。